

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
M^{lle} Ida MODAY

Née le 14 Septembre 1914, à Rostov-sur-Don (Russie)

Ancienne externe des Hôpitaux de Paris
Monitrice à la Faculté de Médecine (Laboratoire d'Histologie)

MODIFICATIONS DE LA THYROÏDE
SOUS L'EFFET DE LA TESTOSTÉRONE

*(Travail du Laboratoire des travaux pratiques d'Histologie
de la Faculté de Médecine :*

M. le Professeur agrégé BULLIARD)

Président de Thèse : M. CHAMPY, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1941

ANNÉE 1941

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M^{lle} Ida MODAY

Née le 14 Septembre 1914, à Rostov-sur-Don (Russie)

Ancienne externe des Hôpitaux de Paris

Monitrice à la Faculté de Médecine (Laboratoire d'Histologie)

MODIFICATIONS DE LA THYROÏDE SOUS L'EFFET DE LA TESTOSTÉRONE

*(Travail du Laboratoire des travaux pratiques d'Histologie
de la Faculté de Médecine :*

M. le Professeur agrégé BULLIARD)

Président de Thèse : M. CHAMPY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLÉRY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	LOEPER
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
	LAIGNEL LAVASTINE.
Hygiène et clinique de la première enfance	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	GUILLAIN.
Clinique des maladies mentales et des ma-	LEMIERRE.
ladies de l'encéphale	CUNEO
Clinique des maladies cutanées et syphi-	GOSSET
litiques	GREGOIRE
Clinique des maladies du système nerveux	LENCRMANT.
Clinique des maladies infectieuses	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	HARVIER.
pédie	LEMAÏPÉ.
Clinique thérapeutique médicale	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryncologique	M. VILLARET.
Clinique thérapeutique chirurgicale	TROISIER.
Clinique propédeutique	
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	LAUBRY.
dulte	CLOVIS VINCENT.
Clinique cardiologique	N...
Clinique de neuro-chirurgie	
Assistance Médico-Sociale	
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGREGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Pathologie chirurgicale..	AMELINE.	Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale.....	BARIETY.	Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
Pathologie médicale	BERNARD ETIENNE.	Oto-rhino-laryngologie .	HALPHEN.
Hydrologie.....	BESANCON JUSTIN.	Hygiène	JOANNON.
Bactériologie.....	BONNET.	Obstétrique	LACOMME.
Chimie	BOULANGER.	Obstétrique	LANTUEJOL.
Pathologie médicale.....	BOULIN.	Parasitologie	LAVIER.
Pathologie médicale.....	BROUET.	Pathologie médicale	LELONG.
Histologie	BULLIARD.	Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie médicale.....	CACHERA.	Pathologie médicale	LENEGRE.
Anatomie	CORDIER.	Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
Pathologie médicale	COSTE.	Pathologie médicale	MARCHAL.
Urologie	COUVELAIRE.	Pathologie chirurgicale	MENEGAUX.
Anatomie pathologique	DELARUE.	Pathologie médicale	MOLLARET.
Pathologie médicale	DELAY.	Pathologie médicale	MOUQUIN.
Physique	DEGREZ H.	Pathologie chirurgicale .	PATEL.
Médecine légale	DESOLLE.	Pathologie chirurgicale .	PETIT-DUTAILLIS.
Obstétrique	DIGONNET.	Ophtalmologie	RENARD.
Physique	DOGNON.	Physiologie	RICHET.
Pathologie chirurgicale	FEVRE.	Pathologie chirurgicale .	SENEQUE.
Pathologie chirurgicale..	FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale .	SICARD.
Parasitologie	GALLIARD.	Pathologie médicale	SOULIE.
Pathologie médicale.....	GARCIN.	Obstétrique	SUREAU.
Anatomie pathologique	Mlle GAUTHIER-VILLARS	Pathologie médicale	TURPIN.
Pathologie médicale.....	DE GENNES.	Pathologie chirurgicale .	WILMOTH.

III. — AGREGÉS RAPPELÉS À L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

	MM.		MM.
Pathologie chirurgicale..	ALGLAVE.	Anatomie pathologique..	HUGUENIN.
Pharmacologie	BUSQUET.	Obstétrique	LE LORIER.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.	Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Obstétrique	GUENIOT.	Médecine légale.....	PIEDELIEVRE.
Pathologie chirurgicale..	HEITZ-BOYER.	Obstétrique	VAUDESCAL.

IV — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE.
BRULÉ.
CATHALA.
HABROL.
CHEVALIER.
DONZÉLOI.
DUVOIR.
GASTINEL.
LAROCHE G.
LIAN.
MOREAU.
SEZARY.

Clinique
médicale.

MM.
BASSET.
BROCC.
CADENAT.
FEY.
GATELLIER.
de GAUDART
d'ALLAINES
LEVEUF.
MOULONGUET
MOURE.
QUENU.

Clinique
chirurgicale.

MM.
ECALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

Education physique
Radiologie clinique
Stomatologie
Puériculture

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé.
LEDoux-LEBARD.
RUPPE.
WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MON FRERE

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAMPY

Professeur d'histologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu me faire
l'honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

*En témoignage de ma res-
pectueuse reconnaissance.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. BULLIARD

Chef des travaux pratiques d'Histologie
à la Faculté de Médecine

Qui a bien voulu m'accueillir dans son Laboratoire, me guider et m'encourager de ses conseils.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR SAINTON

Médecin honoraire des Hôpitaux

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR SORREL

Chirurgien-chef de l'Hôpital Trousseau
Ancien Professeur
à la Faculté de Médecine de Strasbourg
Membre de l'Académie de Chirurgie

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. LES PROFESSEURS :

AUBERTIN, GOSSET, GUILLAIN, HARVIER
LEMIERRE, LEVY-SOLAL

MM. LES DOCTEURS :

HALBRON, TOURAINE

INTRODUCTION

Les progrès réalisés dans l'étude clinique et expérimentale des glandes endocrines ont permis de mettre au point la notion suivante : chaque glande n'est pas isolée dans l'organisme, toutes les glandes constituent un système, et une perturbation dans le fonctionnement de l'une d'elles produit une modification immédiate dans le fonctionnement des autres.

On sait depuis longtemps, d'abord par l'observation des syndromes cliniques, puis, plus tard, par les recherches de laboratoire, que la glande thyroïde présente des modifications en rapport, notamment, avec l'état ou le stade de fonctionnement des glandes sexuelles. Ce sujet est très vaste. Nous n'étudierons ici qu'un point très précis, les modifications produites dans la thyroïde par les injections de propionate de testostérone. Cette étude a été faite sur des rats blancs, mâles et femelles.

Le propionate de testostérone a été employé, depuis peu de temps, en clinique, dans le traitement des états thyroïdiens. Un peu plus de recul semble nécessaire pour pouvoir juger des résultats. Aussi ne ferons-nous que les mentionner.

Le plan suivi sera le suivant :

1) — Exposé historique de la question.

2) — Nous passerons en revue les différents tests permettant de mettre en évidence un hyper ou un hypo-fonctionnement thyroïdien, en insistant sur ceux qui nous paraissent les plus dignes de foi.

3) — Puis, nous exposerons les expériences réalisées dans le laboratoire d'histologie de M. le Professeur BULLIARD.

4) — Nous signalerons les résultats obtenus jusqu'à ce jour en thérapeutique humaine des affections thyroïdiennes par l'hormone mâle.

5) — Enfin, nous présenterons nos conclusions.

HISTORIQUE

Alors que de nombreux auteurs ont étudié l'effet de la castration testiculaire sur la thyroïde, il en est peu qui se soient occupés de l'action produite sur cette glande par les injections répétées de testostérone à un animal.

ISCOVESCO (1913) a extrait du testicule un lipoïde qu'il a injecté à des lapins, jeunes et adultes, en solution à 1 % pendant 2 à 3 mois. Il obtient une augmentation de poids corporel, une hypertrophie des testicules et une augmentation de poids, d'ailleurs modérée, de la thyroïde.

PTASZEK (1928) fait des études plus précises sur des chiens. Il étudie les variations du métabolisme basal. Les animaux sont castrés et le métabolisme est mesuré avant et après castration : l'auteur note un abaissement du M. B. après castration. Puis, à ces chiens castrés il fait des injections de préparations testiculaires : le M. B. augmente ; si l'on cesse les injections, il redescend.

ARON (1930) signale incidemment que l'injection à des cobayes d'extrait de testicule « ne provoque pas de modifications de structure appréciables ».

CARRIÈRE, MOREL, GINESTE (1938 puis 1939) expérimentent sur le jeune cobaye, puis sur le rat impubère. Ils obtiennent une stimulation de la sécrétion thyroïdienne. Mais il faut de hautes doses de propionate de testostérone et les auteurs n'obtiennent d'ailleurs qu'une hyper-activité modérée et tardive.

Enfin, LACASSAGNE et RAYNAUD (1939) injectent du propionate de testostérone à des souris mâles et femelles. Ils notent à l'examen histologique de la thyroïde des vésicules à épithélium élevé, à noyaux inégaux, à colloïde peu abondante, et à nombreux îlots pleins ; et ils concluent à un organe actif.

EN RÉSUMÉ : les divers auteurs qui ont étudié l'action chez l'animal d'injections d'extraits testiculaires ou d'hormone mâle, concluent à une augmentation de l'activité thyroïdienne.

TESTS DU FONCTIONNEMENT THYROIDIEN

On a décrit un grand nombre de tests qui permettent de savoir si, dans une glande thyroïde existe une activité normale, augmentée ou abaissée.

Nous allons les passer en revue :

1. — MÉTHODES PHYSIQUES DE MESURE DU FONCTIONNEMENT THYROIDIEN

Leurs résultats ne peuvent servir qu'à corroborer ceux fournis par d'autres méthodes.

1) L'étude de la *courbe de croissance* peut parfois révéler une perturbation des fonctions de la thyroïde, mais sans précisions.

En pathologie humaine, dans les syndromes d'hypothyroïse, on note que l'ossification se ralentit. D'autre part, chez les jeunes sujets, l'hyperthyroïdie détermine une poussée de croissance avec augmentation souvent très rapide de la taille ; mais chez les jeunes Basedowiens apparaissent précocement des points d'ossification et une soudure prématurée des cartilages de conjugaison :

« Il s'ensuit que des mécanismes inverses : hyper et hypo-thyroïdisme, aboutissent à donner des individus de petite taille, les myxœdémateux parce qu'ils ne poussent pas, les hyperthyroïdiens parce qu'ils ont crû trop vite, leurs cartilages de conjugaison trop tôt soudés arrêtent leur croissance ». (1)

Au point de vue expérimental, l'insuffisance thyroïdienne par ablation expérimentale, détermine un arrêt de croissance des os longs, alors que les os plats ne sont que peu touchés.

2. — Une méthode physique a été décrite par Lamy pour la mesure du fonctionnement thyroïdien, c'est le *test électrique de l'angle d'impédance*.

Il est basé sur une découverte de Mme BRAZIER (1933) : en faisant traverser le corps humain par une certaine forme de courant alternatif on peut connaître l'état du fonctionnement thyroïdien. Le corps humain peut être considéré comme un assemblage d'électrolytes, et comme tout électrolyte, il oppose au courant électrique une impédance que l'on mesure à l'aide d'une installation semblable au pont de WHEATSTONE.

Voici les résultats obtenus par la mesure de l'angle d'impédance :

Pour les sujets normaux, l'A. I. reste pratiquement constant d'un jour à l'autre ;

L'A. I. varie avec l'âge ; il est élevé chez l'enfant.

(1) GARNIER, HUGUENIN, Mme ZAGDOUN-VALENTIN. — In Traité de Physiologie de Binet.

Les différences au point de vue du sexe n'existent qu'à partir de 14 ans ;

Dans la maladie de Basedow, l'A. I. est élevé, et il l'est d'autant plus que la maladie est plus grave ;

Dans le goître simple, l'A. I. est soit normal, soit abaissé. Cela permet de déceler les premiers symptômes de goître toxique.

Dans le myxœdème, l'A. I. est abaissé.

On voit que les résultats sont parallèles à ceux fournis par le métabolisme basal.

II. — MESURES CHIMIQUES

DU FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN

a) *Epreuve de l'hyperglycémie alimentaire.*

Un sujet à jeun depuis 12 heures absorbe du glucose (1 gr. par kilo de poids corporel). On note la glycémie de 1/2 heure en 1/2 heure.

Normalement, elle part d'un nombre voisin de 1 gr. 0/00, s'élève de 0 gr. 20 à 0 gr. 30, pendant la première demi-heure, puis revient à la normale en moins de 2 heures. L'aire comprise dans la courbe forme ce qu'on appelle le triangle de LABBÉ et NEPVEUX.

Chez les hyperthyroïdiens : la glycémie est normale à jeun, elle s'élève assez fortement (jusqu'à 1 gr. 80 à 2 grs.) et la réaction a une durée prolongée.

L'épreuve est dite « paradiabétique ».

Chez les hypothyroïdiens, la courbe est écrasée : la

glycémie s'élève peu, et revient à la normale en un temps assez court.

La méthode a un intérêt assez grand, mais elle n'est pas spécifique ; on voit des troubles identiques dans d'autres affections : insuffisance hépatique, obésité, hyper et hypopituitarisme.

b) *Métabolisme des protides.*

On mesure les variations du taux des échanges azotés. Mais dans ces variations interviennent non seulement la thyroïde mais aussi le foie et surtout le rein.

c) *Dosage du glutathion réduit dans le sang.*

Les techniques sont nombreuses. L'une des plus employées, celle de Blanchetière, Binet, Mellon, repose sur la réduction par le glutathion réduit d'une liqueur centésimale d'iode en présence d'amidon.

d) *Métabolisme de l'iode.*

Le taux de l'iode sanguin serait compris entre 0,11 mgr. et 0,13 mgr. (Fellenberg, Veil, Sturm).

Dans l'hyperthyroïdisme le taux est augmenté (entre 0,30 et 0,50 mgr) ;

Dans l'hypothyroïdisme il est abaissé (0,07 à 0,05 mgr.)

Cette mesure a un immense intérêt ; c'est certainement la méthode chimique qui serait la plus spécifique et la plus précise. Mais le dosage est difficile, car il porte sur de très faibles quantités d'iode.

III. — TESTS PHYSIOLOGIQUES DU FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN

Nous ne ferons que passer rapidement sur certaines épreuves employées pour mettre en évidence les syndromes thyroïdiens, mais qui constituent plus de tests de l'activité du système neuro-végétatif, que de celle du corps thyroïde.

a) *La recherche du réflexe oculo-cardiaque.*

La pression des globes oculaires amène chez l'individu normal un ralentissement du pouls. Ce réflexe est exagéré chez les hyperthyroïdiens, c'est-à-dire que le ralentissement est accentué.

b) *L'injection d'atropine combinée à l'orthostatisme :* *épreuve de Danielopolu et Carinol.*

Elle consiste à mesurer le tonus relatif d'un sujet : mesure du pouls d'un individu couché et au repos. On paralyse son vague par une injection intraveineuse d'un demi-milligramme d'atropine : on a ainsi le tonus absolu du sympathique. En soustrayant le tonus relatif du tonus absolu du sympathique, on a le tonus du pneumogastrique.

Chez les hyperthyroïdiens, il y a amphotonie avec prédominance de sympathicotonie (Labbé, Solomon, Azerad).

Chez les hypothyroïdiens, il y a hypotonie double (Azerad).

c) *Epreuve de Goetsch à l'adrénaline.*

Chez un sujet normal, étendu, au repos, une injection intra-musculaire d'un demi cc. d'une solution d'adrénaline au 1/1000° détermine une accélération du pouls, une élévation de la tension artérielle maxima, et un abaissement de la tension minima.

Chez les hyperthyroïdiens, la réaction est plus accentuée.

Chez les hypothyroïdiens, la réaction est négative, il n'y a ni accélération du pouls, ni modification de la tension artérielle.

d) *Epreuve de Bram à la quinine.*

Chez un sujet normal, 1 gr. 50 à 2 grs de quinine produisent des bourdonnements d'oreilles, et un malaise général.

Chez les hyperthyroïdiens, les mêmes doses ne donnent aucun résultat.

*Méthodes mesurant le fonctionnement thyroïdien
proprement dit*

Elles sont de valeurs inégales.

a) *Test de l'excrétion de l'azote.*

En nourrissant des chiens uniquement avec du sucre et en leur donnant de la glande thyroïde sèche (0 gr. 1 à 0 gr. 15 par kilo d'animal) on voit que l'excrétion de l'azote augmente de 50 % durant une période de 5 à 7 jours (Rohde et Stockholm, 1919).

b) *Test des paramécies.*

La présence de tissu thyroïdien augmente d'une manière remarquable la multiplication des paramécies (Nowikoff et Shumway — Budington, 1915).

c) *Test des tétards.*

Gudernasch (1912) découvre que lorsqu'on nourrit des tétards avec de la thyroïde on arrête leur croissance, mais on hâte leur métamorphose.

Cette constatation a été confirmée par des nombreux auteurs.

Marine et Rogoff (1916) ont prouvé que cet effet était dû à la thyroxine. D'après Lenhart (1915) et Hunt (1925) il est grossièrement parallèle à la teneur en iode de la glande.

d) *Résistance des souris à l'acétonitrile.*

Hunt (1905-1907-1908) a découvert que l'administration de thyroïde aux souris blanches pendant quelques jours, augmente, d'une manière notable, leur résistance à l'acétonitrile.

L'effet toxique de l'acétonitrile est dû à une libération d'acide cyanhydrique (HCN). Si, au lieu de donner de l'acétonitrile, on donne de l'HCN en même temps que de la thyroïde, celle-ci n'entrave pas la toxicité du poison. Il se pourrait que l'administration de thyroïde retarde la transformation d'acétonitrile en HCN.

Mais cette action n'a lieu que chez les souris blan-

ches. Chez le rat et le cobaye, on a un effet inverse : la thyroïde augmenté la toxicité de l'acétonitrile.

Ce test de l'acétonitrile est spécifique, et très précis. On peut déceler un milligramme de tissu thyroïdien, et l'intensité de la réaction est parallèle à la teneur en iode de la thyroïde.

Le sang de sujets hyperthyroïdiens a la même propriété de préserver la souris contre une dose mortelle d'acétonitrile, mais on n'a pas obtenu de résultat concluant lorsqu'on a voulu appliquer le test au sang des Basedowiens.

e) Test de la morphine.

Ressemble au précédent : quand on nourrit des souris avec de la thyroïde, cela abaisse leur résistance à la morphine. Il en est de même pour les rats et les cobayes. (Hunt, Gottlieb, 1911).

f) Métabolisme basal.

C'est le test le plus employé. Les études sur le métabolisme basal ont commencé avec Friedrich Muller (1893), Pettenkoffer, Rubner, Ch. Richet, Magnus Lévy (1899), mais c'est surtout après les travaux des physiologistes américains Atwater, Benedict, Carpentier, du Bois, qu'on a utilisé la mesure des échanges respiratoires comme critère de l'activité thyroïdienne.

Le métabolisme basal peut se définir comme étant l'énergie (en grandes calories) rapportée au m² de

surface corporelle, dépensée par un sujet à jeun, au repos, et en équilibre thermique. Il est augmenté chez les hyperthyroïdiens et diminué chez les hypothyroïdiens.

IV. — TESTS HISTOLOGIQUES DU FONCTIONNEMENT THYROÏDIEN

La glande thyroïde est entourée par une capsule conjonctive qui envoie des prolongements à l'intérieur de l'organe, le divisant en un certain nombre de lobes, de formes et de dimensions diverses. Ces lobes sont constitués par des groupements cellulaires entre lesquels circulent de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques et des filets nerveux. On décrit deux sortes de groupements cellulaires : les vésicules et les amas interstitiels, dont le nombre, la répartition, la forme, et la structure varient suivant le degré d'activité glandulaire de la thyroïde.

A) RÉPARTITION DES VÉSICULES ET DES AMAS INTERSTITIELS

Elle n'est pas la même suivant qu'on l'étudie chez l'embryon ou chez l'adulte.

Chez l'embryon on a décrit trois stades de l'histogénèse de la thyroïde :

— au début la glande est constituée par un épithélium compact ;

— puis par des cordons pleins, anastomosés ;

— enfin au moment où des bourgeons vasculaires pénètrent dans l'ébauche épithéliale, les vésicules font leur apparition.

Chez l'adulte, la glande est presque entièrement constituée par des vésicules, les amas interstitiels n'étant qu'en petit nombre.

Mais le rapport entre ces deux groupements cellulaires peut varier : l'étude de l'anatomo-pathologie thyroïdienne nous montre parfois un renversement de ce rapport, les îlots interstitiels devenant les plus nombreux (adénomes trabéculaires). Une proportion plus élevée de l'un ou de l'autre groupement cellulaire peut-elle servir de test de l'activité thyroïdienne ? Il existe à ce sujet diverses interprétations :

— Pour FLORENTIN les amas interstitiels, ou îlots de Wölffler, sont des masses douées de capacités sécrétoires, et qui s'hypertrophient dans les phases d'activité de la glande. Pour cet auteur lorsqu'une glande est active elle reprend des caractères embryonnaires.

— ARON pense, au contraire, que dans une thyroïde active les formations interstitielles disparaissent.

— Pour THOMAS, les îlots de Wölffler ne sont que des réserves glandulaires.

— Cette opinion est partagée par BASTÉNIÉ et ROOST, et pour ces auteurs l'apparition de ces îlots coïncide avec une baisse du métabolisme basal.

— COURRIER remarque que de nombreux îlots apparaissent lorsqu'on provoque une hyperthyroïdisation expérimentale, par exemple en soumettant l'animal à une ingestion de corps thyroïde. Ce ne serait donc pas un signe d'activité de la glande.

B) *Dimensions des vésicules.*

Tous les auteurs sont d'accord dans l'observation du fait suivant : c'est dans les petites vésicules que l'on trouve les signes les plus probants de l'activité glandulaire thyroïdienne, alors que les vésicules de grande taille se voient dans une glande au repos.

D'autre part, il faut remarquer que, dans une glande thyroïde même active, on distingue deux zones bien tranchées : l'une centrale où les vésicules sont de petite taille, l'autre périphérique où les vésicules sont grandes, et conservent leurs dimensions, quels que soient les facteurs physiologiques ou expérimentaux qui interviennent. Et, en même temps que la grande taille de ces vésicules périphériques, il y a persistance des autres signes d'hypoactivité glandulaire, que nous étudierons ultérieurement.

Aussi pouvons-nous dire, dès maintenant, que la thyroïde est constituée de deux zones : la zone centrale qui va réagir aux excitations du dehors ; la zone périphérique qui reste plus ou moins au repos. Il semble qu'elle ne soit qu'une réserve de matériel glandulaire.

C) *Modifications de l'épithélium vésiculaire*

Les vésicules thyroïdiennes ou follicules sont bordées par un épithélium dont la hauteur et la structure sont des témoins fidèles de son activité.

1°) *Hauteur de l'épithélium :*

Il semble exister un rapport étroit entre la hauteur des cellules et leur activité glandulaire. Thomas (1934) dans la thyroïde humaine, a décrit quatre types cellulaires correspondant à des fonctions différentes :

— Le type I constitué par un épithélium palissadique, est chargé de l'excrétion ;

— Le type II formé de cellules implantées sur le stroma conjonctif par une base large, et ayant des noyaux volumineux, est chargé de l'élaboration et de la sécrétion rapide ;

— Le type III répond à un épithélium cubique à noyaux petits ; il est chargé de la sécrétion lente ;

— Le type IV est un épithélium endothéliforme dont la sécrétion est très lente.

Il faut signaler que dans la thyroïde du rat, sur lequel a porté notre expérimentation, il n'est pas possible de distinguer ces quatre sortes de cellules, mais seulement un épithélium cubique et un épithélium aplati.

Néanmoins, on peut dire que, plus l'épithélium est élevé, plus son activité glandulaire est intense, sans présager de savoir s'il s'agit d'une sécrétion ou d'une excrétion.

2°) *Bourgeons intra-vésiculaires :*

En certains points de la bordure folliculaire, dans les glandes actives, l'épithélium s'invagine à l'intérieur de la lumière vésiculaire repoussant la colloïde

devant lui. Au niveau des ces invaginations il y a souvent une stratification de l'épithélium ; parfois on voit des amas de noyaux provenant, sans nul doute, de divisions successives plus rapides en cet endroit de l'épithélium.

3°) *Structure de l'épithélium :*

Nous allons passer en revue les divers éléments entrant dans la constitution cellulaire, et qui permettent de conclure à une hyper ou à une hypo-activité de la glande thyroïde ; c'est dire que nous laisserons de côté les constituants cellulaires variant peu ou pas pendant les diverses phases de la vie d'une cellule thyroïdienne.

Le noyau.

Dans une glande au repos le noyau est fusiforme. Dans une glande active le noyau est volumineux, gonflé, arrondi : il se produit un accroissement du rapport nucléo-plasmatique.

On constate l'apparition de divisions cellulaires dans les glandes actives ; néanmoins, dans une glande normale les mitoses sont assez rares, puisque FRIEDMANN et LOEB ont compté *une seule mitose pour 271.000 à 500.000 cellules* chez le rat de 100 à 200 grammes. Les amitoses par contre semblent plus nombreuses.

Le chondriome.

Dans une glande active le chondriome est abon-

dant. A ce propos il faut signaler l'opinion de Feyel et Varangot (1938) soutenant l'existence exclusive des chondriocotes : les mitochondries ne seraient que des artefacts, et n'apparaîtraient que sur des pièces mal fixées. Les chondriocotes forment deux groupes, l'un supra, l'autre infra-nucléaire. Mais de leur orientation on ne peut tirer aucune conclusion au point de vue de la polarité de la sécrétion.

L'appareil de Golgi.

Cette formation juxta-nucléaire occupe un volume variable, et on l'a décrit volumineux dans les cellules glandulaires actives. De sa situation on a voulu tirer des conclusions au point de vue de la polarité de ces cellules. Cette situation étant variable on a cru que c'était une preuve de la double polarité de la cellule. Or Turchini, Giroud, Okkels, ont montré que ce changement dans la situation de l'appareil de Golgi n'était dû qu'à des facteurs mécaniques.

Signalons que l'existence même de l'appareil de Golgi a été niée par Feyel et Varangot, qui pensent qu'il ne serait que le résultat d'accidents techniques fréquents au cours d'une imprégnation à l'argent, et que la zone de Golgi contient en réalité trois constituants que l'on imprègne simultanément ou séparément : le vacuome, le chondriome, et des lipoides de la zone périvacuolaire.

Les granulations oxydasiques.

Okkels a décrit ces granulations dans les stades

initiaux de la sécrétion thyroïdienne. Elles seraient un signe d'hyperactivité de la glande.

Les vacuoles à colloïde.

On trouve parfois dans le cytoplasme des vacuoles remplies d'une substance ayant les mêmes affinités tinctoriales que la colloïde, et dont l'existence est considérée comme un signe d'hyperfonctionnement glandulaire.

D) *La Colloïde.*

C'est un produit de sécrétion de l'épithélium thyroïdien auquel on décrit divers aspects :

— Dans certains cas la colloïde est homogène, fortement acidophile, et se rencontre surtout dans les vésicules volumineuses.

— Dans d'autres cas, elle est basophile, ou faiblement acidophile.

Pour WILLIAMSON et PEARSE une colloïde active est alcalinophile ; une colloïde inactive acidophile.

De plus OKKELS pense que « la colorabilité et la concentration augmentent avec la durée de l'emmagasinage ».

— Dans les glandes très actives on voit parfois une colloïde très faiblement colorable, peu concentrée, granuleuse, ou d'apparence filamenteuse : ARON lui a donné le nom de « néo-colloïde » et elle se voit lorsque la glande a subi des excitations fortes ou prolongées.

Parfois, enfin, on voit des vésicules complètement vidées de leur contenu. La lumière folliculaire peut rester béante ; souvent elle s'aplatit ; parfois elle devient presque virtuelle et la vésicule prend l'apparence d'un îlot interstitiel. Cet aspect de vésicules vides coïncide le plus souvent avec des signes d'activité de l'épithélium glandulaire. CARRIÈRE, GINESTE et MOREL pensent qu'il peut s'agir dans ce cas de vésicules n'ayant pas encore sécrété leur « néo-colloïde ».

Il existe des formations sur lesquelles ARON a beaucoup insisté, et qui constituent, à son avis, un signe indubitable d'hyperfonctionnement thyroïdien. Ce sont des images chromophobes existant au pourtour de la colloïde et auxquelles Aron donne le nom de « vacuoles de résorption » car, pour lui, elles seraient liées à un phénomène de résorption de la colloïde par l'épithélium.

OKKELS partage la conception de Aron et il constate qu'aussitôt après une excitation portant sur la thyroïde le métabolisme basal s'élève d'abord, pour s'abaisser ensuite.

Pour FLORENTIN et THOMAS l'apparition de ces vacuoles est liée à une sécrétion et non à une résorption : sécrétion par la cellule d'une colloïde plus hydratée que celle accumulée dans la vésicule.

DE WINIWARTER pense également que les vacuoles sont liées à une sécrétion et il y ajoute un argument embryologique : chez l'embryon de cobaye l'apparition de vacuoles précède celle de la colloïde.

Mais Carrière, Gineste et Morel émettent l'hypothèse suivante : la colloïde embryonnaire n'accomplirait peut-être pas son cycle entier et serait résorbée sans rester longtemps emmagasinée.

Quoi qu'il en soit, il faut dire que ces vacuoles se voient aussi bien dans les petites vésicules actives que dans les vésicules volumineuses présentant des signes de repos ou d'hypoactivité glandulaire. Et il semble qu'on puisse se rallier à l'opinion de Carrière, Gineste et Morel qui pensent que l'existence de ces images chromophobes à la périphérie de la colloïde est due à une rétraction de cette substance par les fixateurs, d'où il résulte qu'elle n'adhère plus complètement au pourtour épithélial. De ce fait, les vacuoles de la colloïde ne pourraient servir de test de l'activité thyroïdienne.

Mise en évidence de l'iode dans la thyroïde.

JUSTUS (1902) a décrit une méthode permettant, d'après lui, de mettre en évidence l'iode, in-situ, dans les coupes de glandes thyroïdes, en le transformant d'abord en iodure d'argent, puis en iodure mercurique.

Nous avons expérimenté ce procédé; effectivement on obtient un précipité jaune puis rouge, abondant surtout dans les noyaux.

Mais cette méthode ne peut servir à un dosage quantitatif de l'iode dans la thyroïde. Elle ne peut être employée que qualitativement pour démontrer

qu'un organe (la thyroïde en particulier, mais d'autres organes peuvent être utilisés) contient de l'iode.

Nos constatations nous mettent d'accord avec HEWER qui a employé sans succès la méthode de Justus.

CONCLUSIONS

Parmi cette multiplicité de méthodes permettant d'affirmer une activité normale, accrue ou diminuée du parenchyme thyroïdien, il en est de valeurs inégales. Insistons sur l'importance de certaines d'entre elles.

— Parmi les méthodes physiques, la mesure de l'angle d'impédance, bien qu'inemployée, présente un intérêt incontestable. Notons cependant qu'elle n'est guère applicable aux animaux de laboratoire.

— Des tests chimiques un seul semble avoir une valeur absolue : le dosage de l'iode sanguin.

— Les méthodes physiologiques sont les plus employées. Parmi elles la place de choix revient à la mesure du métabolisme basal, qui a permis de faire un grand pas dans l'étude de la pathologie thyroïdienne.

Les tests de Gudernasch (méthode des têtards) et de Hunt (résistance des souris à l'acétonitrile) méritent une grande attention.

— Enfin, à l'examen histologique d'une coupe de glande thyroïde il n'existe pas de test unique permettant d'évaluer l'activité glandulaire, mais tout un faisceau de signes que l'on doit trouver réunis :

- des vésicules petites,
 - un épithélium élevé,
 - des bourgeons intra-folliculaires,
 - des noyaux volumineux et en voie de division,
 - un chondriome abondant,
 - une zone de Golgi étendue,
 - - une colloïde peu abondante, peu concentrée et
basophile,
- constituent les signes d'une glande thyroïde active.
-

EXPOSE DES EXPERIENCES

Notre expérimentation a porté sur des rats blancs. Ils peuvent être classés en quatre groupes, chaque animal ayant son témoin de la même portée.

Le premier groupe comprend des rats mâles, castrés, ayant reçu des injections de propionate de testostérone.

Il a été montré (1) qu'un certain nombre de facteurs, tant physiques que chimiques, peuvent déterminer des phénomènes de priapisme, et on les voit apparaître en particulier à la suite d'injections répétées de propionate de testostérone.

Mais ce résultat n'est pas obtenu dès les premières injections ; il faut parfois un traitement assez long. Nous avons étudié l'aspect histologique de la thyroïde chez les animaux priapiques et chez ceux qui ne le sont pas : donc au début de l'action de l'hormone mâle, et au bout d'un temps prolongé de cette action.

Le second groupe comprend des rats mâles non castrés, ayant reçu des injections de propionate de testostérone.

(1) BULLIARD (H.) et HARTMAN (P.) : Production expérimentale du priapisme.

BULLIARD (H.) et LEHMANN : Production du priapisme par les agents physiques.

Le troisième groupe est formé par des rats femelles ayant été castrées et injectées de propionate de testostérone.

Enfin, dans un quatrième groupe, ont été placés des animaux n'ayant subi aucun traitement par l'hormone mâle, mais présentant un priapisme spontané.

Nous verrons que leur thyroïde présente des modifications qui les apparentent aux animaux en expérience.

1^{er} GROUPE. — *Rats mâles, castrés, injectés de propionate de testostérone.*

RAT 260. — 37 grs. castré, non priapique, a reçu 4 mg. 5 de propionate de testostérone.

Sa courbe de poids montre que sa croissance est retardée par rapport à celle des témoins.

Histologie de la thyroïde :

On y perçoit deux zones distinctes : la périphérie et le centre.

La périphérie est constituée par des vésicules de grande taille, contenant une colloïde dense, chromophile, échancrée de vacuoles périphériques. L'épithélium glandulaire est aplati, à noyaux volumineux, quelques cellules desquament dans la lumière vésiculaire. Leur noyau subit une dégénérescence par pycnose ou par caryorrhexis. Leur cytoplasme perd ses limites, devient vacuolaire et se confond avec la colloïde.

La partie centrale de la thyroïde n'a pas une structure aussi nettement vésiculeuse. Il ne persiste que peu de follicules conservant leur forme primitive : ceux-ci sont petits, leur colloïde est moins abondante, peu colorable, paraissant plus fluide, moins dense, et échancrée de vacuoles périphériques et centrales. C'est ce que ARON a appelé la « néo-colloïde ». Mais beaucoup de vésicules n'ont plus de colloïde. Parfois la lumière vésiculaire reste béante, arrondie ou légèrement aplatie. Mais souvent, elle s'aplatit tellement qu'elle devient presque virtuelle et que la vésicule simule un amas résiduel de Wölffler (v. figure 1).

L'épithélium glandulaire est cubique. Il est formé de deux sortes de cellules :

- les unes sont normales,
- les autres sont dégénératives,

leur noyau est petit, régulièrement arrondi, hyperchromophile, paraissant homogène, sans structure, il est rétracté sur lui-même ; entre noyau et cytoplasme existe une zone de décollement, qui n'est pas un artefact puisqu'on ne la voit pas sur celles des cellules voisines qui sont normales.

Le cytoplasme est vacuolaire, à limites peu nettes, déchiquetées. On trouve ces cellules en dégénérescence soit en bordure de la vésicule, soit dans la lumière folliculaire, soit disposées sans ordre ; à tel point qu'en certains endroits il est impossible de reconnaître la structure thyroïdienne.

Il ne semble pas y avoir de mitoses ; par contre les amitoses sont assez nombreuses.



DESSIN DE I. MODAY

FIG. 1: — Rat 260 castré. — Impubère, 4 mmg 5 Prop. de test.,
 Fix. Bouin. Col. Weigert. Picro. Ponceau — Imm. 1/12. —
 A gauche 2 vésicules conservées. La colloïde est peu abon-
 dante, fluide, échancrée de nombreuses vacuoles. Elle contient
 des cellules desquamées: A droite disposition anarchique des
 cellules.

Amitoses nombreuses. Nombreuses cellules en dégénéres-
 cence.

En résumé : Dans cette glande thyroïde, à côté de l'existence d'une hyperactivité glandulaire, il faut noter des signes indubitables de dégénérescence cellulaire.

RAT. 631. — mâle castré, 163 gr., a reçu 30 mg. de propionate de testostérone, a présenté un priapisme accentué (stade III de Bulliard), a eu des injections de folliculine pour essayer de faire cesser son priapisme, sans résultat.

Histologie de la thyroïde :

— à la périphérie : grandes vésicules emplies d'une colloïde épaisse, colorable, échancrée de vacuoles. On note quelques cellules desquamées à l'intérieur des vésicules.

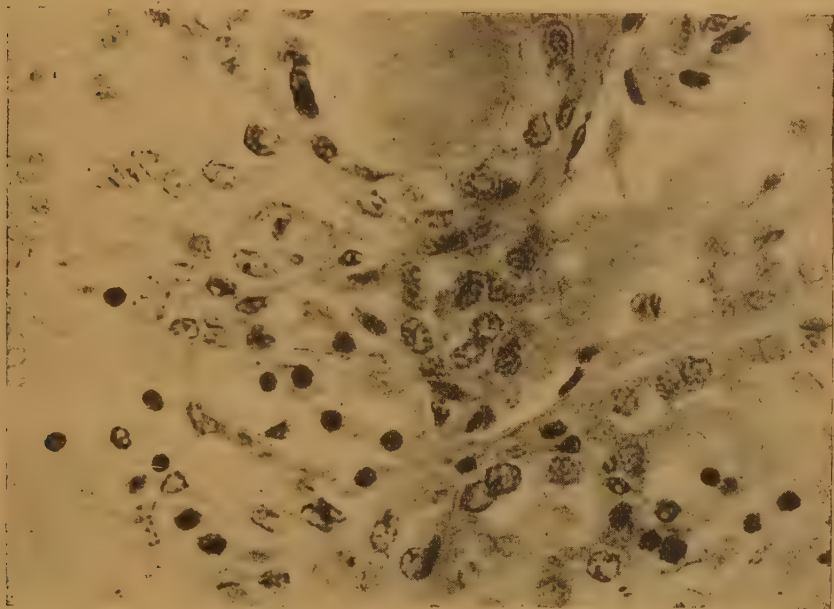
— au centre : il subsiste un assez grand nombre de vésicules, petites, contenant de la colloïde. Mais en un certain nombre d'autres, la colloïde a disparu.

Parfois la lumière folliculaire est encore perceptible, malgré son aplatissement ; dans d'autres cas on ne la distingue qu'avec peine et on pourrait prendre les vésicules pour des amas résiduels de Wölffler. Les cellules qui constituent la glande sont de deux sortes : les unes, les plus nombreuses sont normales, les autres sont dégénératives.

On ne voit pas de mitoses ; les amitoses sont assez nombreuses.

Le conjonctif n'est pas modifié.

En résumé : Mêmes conclusions que pour l'animal précédent.



Microphoto $\times 600$

FIG. 2. — Thyroïde rat 631 — 163 gr., a reçu 30 mg. de prop. de test. castré-priapique III.

En haut une vésicule normale. En bas amas pleins et nombreux noyaux pycnotiques.

2^e GROUPE. — *Rats mâles non castrés, ayant reçu des injections de propionate de testostérone.*

Certains de ces animaux ont montré du priapisme, d'autres pas.

a) — *Animaux non priapiques*

RAT 253. — 35 gr. a reçu 4 injections de 1 mmgr 5 de Propionate de testostérone (6 mg. en tout).

Il présente des signes de rachitisme, des nodosités costales et une saillie en avant de la partie inférieure de la colonne cervicale.

Thyroïde : 12 mgr.

Au point de vue histologique :

A la périphérie la structure est normale.

Au centre : Structure microvésiculaire. Dans certaines vésicules la colloïde persiste, mais dans beaucoup d'autres, elle a disparu, et la cavité est presque virtuelle.

Les cellules ne présentent aucun signe de dégénérescence.

En résumé : C'est l'aspect d'une glande active.

RAT 244. — 44 gr. a été tué après une expérimentation de 13 jours, a reçu 10 mmg de propionate de test. L'animal présente une mue de la région céphalique que ne présentaient pas les témoins. On constate une congestion vasculaire au pôle supérieur du testicule et le long du déférent. Les bourses sont déjà développées, les testicules encore petits peuvent être abaissés.

Thyroïde : A la périphérie les vésicules sont grandes et emplies d'une colloïde peu colorable, ténue et filamenteuse.

Au centre, il y a persistance de la structure vési-

culaire. L'épithélium qui borde chaque vésicule est haut, presque cylindrique. Beaucoup de cavités sont soit vidées de leur contenu, soit remplies d'un produit de sécrétion peu colorable, peu abondant, peu compact et filamenteux.



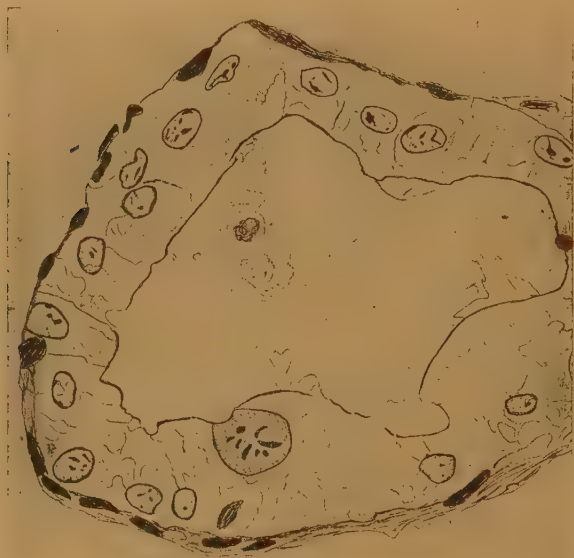
Microphoto. $\times 100$

FIG. 3. — Thyroïde rat 244. Impubère, 44 gr. a reçu 10 mg. de prop. de test. Vésicules de la périphérie de la glande. Disparition presque complète de la colloïde.

On rencontre des amitoses nombreuses et également des mitoses. Ceci est important, car les mitoses sont rares dans les thyroïdes normales (Voir figure).

Il existe de nombreuses végétations endo-vésicu-

lares qui sont dues les unes aux divisions nucléaires, les autres à l'absence de contenu des follicules, et peut-être à la proximité des vaisseaux qui montrent une certaine congestion.



DESSIN DE I. MODAY

FIG. 4. — Rat 244 non castré. — Impubère, 10 mg. prop. de test. Fix. Bouin, col. Masson. — Imm. 1/12. — Vésicule de la périphérie de la glande. La forme primitive est conservée. Epithélium élevé. En bas une mitose. La lumière est presque complètement vidée, quelques débris de colloïde et une cellule desquamée.

Des cellules desquamées ayant subi un processus de dégénérescence se retrouvent au milieu du produit de sécrétion.

En résumé : Les coupes donnent ici l'aspect d'un adénome vésiculaire ou acineux de la variété papillaire.

b) — *Animaux priapiques*

RAT 605. — Son poids a atteint 125 gr. mais a diminué et n'est plus que de 98 gr. au moment de la mort. Il a présenté un priapisme accentué (degré III de Bulliard) mais qui a diminué atteignant le degré I, puis a disparu complètement, a reçu 16 mg de propionate de testostérone.

Cependant l'hypophyse de l'animal a servi à des implantations qui ont provoqué l'oestrus chez des femelles impubères.

Thyroïde : 27 mgr.

: — A la périphérie : aspect normal.

— Au centre : il persiste des vésicules normales en grand nombre. Mais beaucoup d'autres ont un épithélium ayant desquamé presque entièrement dans la lumière folliculaire, qui bien souvent est vidée de son contenu.

Là où la colloïde persiste elle est chromophobe et peu épaisse. Les cellules glandulaires sont de deux sortes : les unes normales, les autres en dégénérescence.

En résumé : Coexistence de signes d'activité et de nécrose de l'organe.

RAT 246. — 80 gr. L'animal a présenté un priapisme débutant, a reçu 37 mmg 5 de propionate de testostérone.

Thyroïde : 23 mgr.

La forme des vésicules est conservée. Mais fait frappant la colloïde a complètement disparu. Parmi les cellules bordant la lumière de la vésicule, certaines persistent normales, à noyau volumineux, à cytoplasme granuleux. Mais la plupart d'entre elles sont en dégénérescence, leur noyau est en pycnose, et leur cytoplasme a de grandes vacuoles. De plus chaque cellule a l'air isolée de ses voisines, chacune d'elles étant entourée par une zone chromophile à peu près circulaire. Beaucoup de ces cellules ne tenant plus au reste de l'épithélium desquament dans la lumière folliculaire et l'obstruent.

En résumé : Même aspect d'adénome que le rat 244, mais il s'y ajoute une nécrose accentuée.

III^e GROUPE. — *Rates femelles castrées et injectées de propionate de testostérone* :

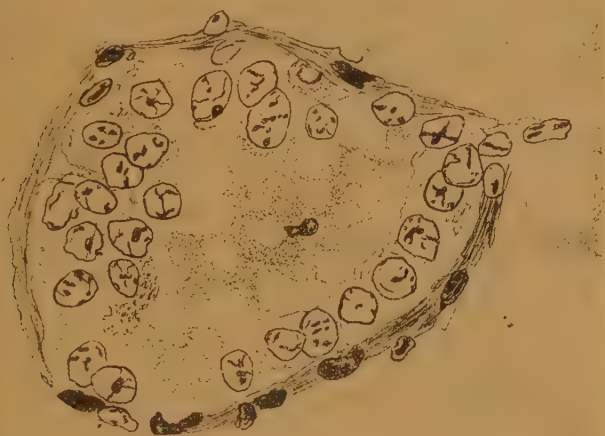
RATE 647. — A pesé 80 gr. puis est tombée à 68 gr. On constate que l'animal se développe mal, que sa croissance est retardée. A l'autopsie on trouve des lésions rachitiques (nodosités costales). Il existe une lordose vertébrale. Les oviductes sont bien développées malgré la castration.

A reçu 21 mmg 7 de propionate de testostérone.

Thyroïde : 30 mgr.

A la périphérie : aspect normal.

Au centre : il persiste de nombreuses vésicules, petites, normales. Mais dans certains follicules en un point de l'épithélium apparaît une prolifération cellulaire par amitoses d'où résulte une végétation papillaire avançant à l'intérieur du follicule et repoussant la colloïde devant elle. (Voir figure).



DESSIN DE I. MODAY.

FIG. 5. — Rate 647 castrée — 21 mg. 7 prop. de test. — Fix. Bouin. Col. Weigert, Picro Ponceau, Dessin Chambre claire — Imm. 1/12. — Vésicule du centre de l'organe. En bas, épithélium normal. En haut, prolifération irrégulière intra-vésiculaire. Colloïde peu abondante, peu épaisse. Une cellule desquamée subit un processus de dégénérescence.

Cette colloïde est d'ailleurs peu abondante, peu colorable, échancrée de vacuoles, périphériques et centrales, et elle contient en son intérieur un ou deux

noyaux en dégénérescence provenant de cellules desquamées.

L'épithélium glandulaire est cubique : parmi les cellules qui le constituent certaines sont normales ; mais beaucoup d'autres présentent une pycnose du noyau et une dégénérescence vacuolaire du cytoplasme.

Il n'y a pas de mitoses.

Les amitoses sont nettes et nombreuses.

Les vaisseaux paraissent gonflés. Le tissu conjonctif n'est pas modifié.

En résumé : La glande est active, mais il y intervient un début de dégénérescence cellulaire.

RATE 648. — 67 grs. — On note que les rates castrées et injectées d'hormone mâle ont le poil plus long, plus jaunâtre, plus épais sur l'abdomen que les témoins. De plus, il y a un développement des mamelons en forme de pis, de coloration rosée.

Les trompes sont dilatées, le vagin est une vaste cavité vide ; au niveau de l'urètre une sécrétion vaginale peu abondante et très fluide.

La croissance de l'animal est retardée.

On note quelques nodosités rachitiques costales et prévertébrales.

A reçu 55 mg 7 de propionate de testostérone.

Thyroïde : A la périphérie les vésicules sont normales mais un certain nombre d'entre elles ont excrété leur colloïde.

Au centre on ne trouve plus guère de follicules

ayant conservé leur produit de sécrétion : la lumière s'est presque toujours aplatie, de telle sorte que les cellules semblent disposées en boyaux, séparés par des espaces vides très étroits et sinusoïdes et qui sont ce qui reste des lumières folliculaires libérées de leur colloïde excrétée.

Il existe un très grand nombre de cellules dégénératives.

En résumé : Le centre de la glande a l'aspect d'un adénome trabéculaire.

RATE 307. — 178 gr. a reçu 3 injections de 2 mmg 5 de propionate de testostérone (en tout 7 mg. 5).

Thyroïde 32 mmgr.

Les cellules sont groupées en vésicules dont la lumière très petite est soit vide, soit occupée par une colloïde peu abondante et fluide.

Au centre, beaucoup de follicules ont leur lumière complètement obstruée par des cellules épithéliales desquamées. L'épithélium est cubique et est constitué de 2 sortes de cellules les unes claires, les autres foncées. Les cellules claires ont un noyau volumineux, arrondi, un cytoplasme granuleux, ce sont des cellules normales. Les cellules foncées ont un noyau plus petit, présentant les phases successives de la pycnose.

On note quelques mitoses ; les amitoses sont assez nombreuses.

En résumé : glande active, mais où apparaît un début de nécrose.

RATE 308. — 176 gr. a reçu 5 injections de 2 mmg 5 de Propionate de testostérone (en tout 12 mg. 5). — *Thyroïde* 32 mgr.

La glande est formée partout de vésicules, plus grandes à la périphérie qu'au centre, mais contenant peu de colloïde.

L'épithélium est partout cubique ; en certains points existent des amas de cellules provenant d'amitoses successives nombreuses. On ne voit aucune mitose. A l'intérieur des vésicules se trouvent de nombreuses cellules desquamées. Il y a quelques cellules en dégénérescence.

On note une infiltration leucocytaire de la glande.

En résumé : Même aspect que précédemment.

RATE 309. — 97 gr. — a reçu 7 injections de 2 mmg 5 de propionate de testostérone (en tout 17 mg 5). — *Thyroïde* 34 mgr.

La glande a une lobulation apparente, donc il semble qu'il y ait hypertrophie des cloisons conjonctives. Les vésicules sont petites au centre. Leur épithélium est cubique, leur colloïde est peu abondante, et contient des cellules desquamées. On ne voit pas de mitoses ; mais de nombreuses amitoses aboutissent à la formation en certains points de l'épithélium de végétations papillaires intra-folliculaires. Il existe de nombreux noyaux pycnotiques.

En résumé : La glande montre des signes d'activité, mais aussi quelques stigmates de dégénérescence.

IV° GROUPE. — *Rats priapiques spontanés.*

L'examen des coupes en série de thyroïdes appartenant à des rats priapiques spontanés montre des modifications tout à fait semblables à celles qui viennent d'être vues chez les animaux en expérience.

RAT 606. — Son poids est monté jusqu'à 125 gr. puis est descendu et il ne pèse plus que 112 gr. à sa mort. C'est un priapique spontané degré I qui présente après la mort une assez forte sécrétion des glandes préputiales, sécrétion épaisse, crémeuse, brunnâtre.

Thyroïde : 47 mgr.

La lumière des vésicules a disparu en beaucoup d'endroits, car un grand nombre se sont vidées de leur colloïde. Les cellules semblent disposées sans aucun ordre. Dans un grand nombre d'entre elles le cytoplasme est vésiculeux, vacuolaire. Quelques mitoses, peu nombreuses peuvent être notées.

Un grand nombre de noyaux sont pycnotiques.

En résumé : Symptômes de dégénérescence dans une glande par ailleurs active.

RAT 614. — 182 gr. Priapique spontané, auquel on a fait 12 injections de folliculine pour essayer de faire cesser son priapisme, sans résultat.

Thyroïde : 47 mgr.

A la périphérie persistent quelques vésicules, mais leur lumière est vide de toute colloïde.

Dans le reste de la glande, il n'y a plus de vésicules. On distingue des îlots séparés les uns des autres par des travées conjonctives. Ces îlots sont constitués par des éléments cellulaires pouvant être groupés de façons diverses.

— Parfois les cellules sont en travées, l'ensemble faisant penser à un îlot interstitiel de Wölfler d'une thyroïde normale.

— D'autres fois, on distingue la lumière de la vésicule primitive, laquelle s'est aplatie parce que la vésicule s'est vidée, et l'on ne voit plus qu'une fissure entre les cellules.

— Mais bien plus souvent, il y a anarchie complète des éléments, les cellules s'entassent sans aucun ordre.

On distingue deux sortes de cellules : les unes normales conservent leur place primitive, en bordure de la lumière de la vésicule lorsque celle-ci existait encore. Leur cytoplasme est granuleux dans la zone de l'endocytolasme ; mais l'exocytolasme est vacuolaire, certaines vacuoles arrivent à atteindre une grande taille : presque celle du noyau.

La deuxième sorte de cellules est de beaucoup la plus abondante. Le noyau est petit, arrondi, hyperchromophile, et l'on n'arrive pas à y distinguer de structure nucléaire ; parfois à l'intérieur de la masse fortement colorée du noyau, on peut distinguer des vacuoles claires. Ces noyaux pycnotiques sont entourés par une petite zone de cytoplasmes non granuleux, homogène. Ces cellules en dégénérescence

sont séparées des cellules avoisinantes par un liseré ne prenant pas les colorants et qui est probablement dû à une rétraction de la cellule qui meurt et dont la tension osmotique se modifie.

En résumé : La structure de la glande est fortement perturbée. Des signes d'activité fonctionnelle s'y trouvent réunis, mais d'autre part on y constate une dégénérescence avancée.

De l'observation des animaux en expérience, on peut tirer les conclusions suivantes :

I. — Les injections de propionate de testostérone ont une action sur la croissance de l'animal, elles la ralentissent.

II. — Nous avons pu observer des modifications portant sur la structure de la thyroïde du rat blanc. Ceci va à l'encontre de ce qui a été écrit jusqu'ici. Les auteurs étaient d'accord pour admettre que :

1° — La thyroïde du rat normal était hyperactive et qu'elle atteignait même, à l'état physiologique, son «plafond » d'activité ;

2° — qu'elle ne réagissait pas aux excitations expérimentales.

En réalité, dans la thyroïde du rat existent deux zones distinctes, l'une centrale, l'autre périphérique.

— *La zone centrale* présente à l'état normal, chez le rat jeune, et chez le rat adulte (nous avons utilisé

des rats de 35 à 125 gr. ; rappelons que le rat est pubère vers 75 grs), l'aspect d'une glande active, ayant une structure vésiculaire ; les vésicules de petite taille sont bordées par un épithélium cubique, à noyaux volumineux, gonflés. La lumière de la vésicule est remplie par une colloïde fortement colorable, tantôt acidophile, tantôt basophile, parfois métachromatique. Il existe peu d'îlots de Wölffler. Les divisions cellulaires sont rares.

— *La zone périphérique* montre des signes d'hypo-activité glandulaire, les vésicules sont volumineuses, bordées par un épithélium aplati, et contenant une colloïde, très dense, fortement acidophile. Il n'existe pour ainsi dire pas d'amas interstitiels, et pas de divisions cellulaires.

Chez nos animaux en expérience, nous avons pu constater des modifications qui portent d'abord sur la zone centrale, mais qui, si les excitations sont fortes et prolongées, atteignent également la périphérie thyroïdienne.

Les modifications sont de deux ordres :

a) — On constate un grand nombre de vésicules vidées de leur contenu. Il s'est produit une excrétion du produit de sécrétion thyroïdienne dans le milieu intérieur (sang et lymphé). Tout se passe comme si les besoins de l'organisme en hormone thyroïdienne étaient accrus grâce au traitement par l'hormone mâle.

L'excrétion appelle la sécrétion, mais celle-ci est moins rapide que l'excrétion ; dans un premier stade les vésicules apparaissent vides. Puis la sécrétion s'établit : sécrétion d'une nouvelle colloïde très fluide, prenant mal les colorants, car elle n'est emmagasinée que depuis peu de temps. C'est la « néo-colloïde » de Aron.

Le premier effet de l'hormone mâle est donc d'augmenter la sécrétion, mais surtout et avant tout l'excrétion de la colloïde dans le milieu sanguin.

b) — Mais cet effet n'est pas unique. Les cellules sont non seulement touchées dans leurs capacités glandulaires, mais également dans leur pouvoir mitotique. Les injections d'hormone mâle accroissent la faculté de division des cellules thyroïdiennes. Elles se multiplient soit par mitoses, soit par amitoses que l'on trouve en grand nombre et qui se produisent par les divers modes décrits : étranglement, clivage et scissiparité. Le résultat de ces divisions est la formation d'invaginations intra-folliculaires, qui avancent dans la lumière de l'acinus, — repoussant la colloïde lorsque celle-ci persiste encore, — puis envahissent toute la cavité de manière à constituer des cordons cellulaires pleins. La structure est profondément perturbée. Sans doute la thyroïde fœtale est-elle aussi constituée de cordons pleins anastomosés, mais toutes les cellules sont en rapport avec de nombreux vaisseaux, qui leur apportent des éléments nutritifs, et entraînent les produits d'excrétion. Ici il n'en est plus de même. Les cellules en bordure de la

vésicule gardent leurs connexions avec les vaisseaux par leur pôle basal, tandis que les cellules issues des invaginations ne sont plus au voisinage de ces vaisseaux ; elles ne sont plus atteintes qu'insuffisamment par l'apport nutritif ; elles ne peuvent plus se libérer de leurs produits d'excrétion, et elles meurent.

On assiste à leur dégénérescence progressive. Le noyau passe par toutes les phases de la pycnose. Il apparaît plus petit que les noyaux normaux, rétracté sur lui-même, et régulièrement arrondi. Il devient plus colorable, soit complètement homogène, sans structure, soit contenant en son intérieur une ou deux vacuoles claires. Le cytoplasme de ces cellules, d'abord granuleux devient vacuolaire ; ces vacuoles deviennent de plus en plus volumineuses et occupent presque toute l'aire cytoplasmique. Entre le noyau et le cytoplasme apparaît une bande claire, résultat de la rétraction du noyau. De plus, autour de la cellule elle-même se forme une zone claire la séparant des cellules voisines : elle a perdu ses connexions avec le tissu environnant.

Parfois, dans les cellules isolées, desquamées à l'intérieur de la colloïde, le noyau dégénère par caryorrhexis ; il se désagrège en petits fragments qui disparaissent dans la colloïde. Quoi qu'il en soit le résultat est identique, et on aboutit à la dégénérescence de nombreuses cellules thyroïdiennes.

Quant au mécanisme de l'action de la testostérone sur la thyroïde, on peut penser, comme il est classique acuellement de le faire, que l'hormone mâle

agit sur l'hypophyse, laquelle excite les fonctions thyroïdiennes par la sécrétion d'hormone thyroïdienne.

N'ayant pratiqué sur nos animaux en expérience ni hypophysectomie, ni greffe hypophysaire, nous ne nous proposons pas de trancher la question.

LES INJECTIONS DE PROPIONATE DE TESTOSTERONE DANS LES AFFECTIONS THYROIDIENNES

Depuis quelques années, quelques endocrinologistes ont eu l'idée d'employer l'hormone mâle dans le traitement des états thyroïdiens et en particulier de la maladie de Basedow.

AZERAD expérimente sur deux malades l'effet produit par l'injection quotidienne de 10 milligr. de propionate de testostérone.

La première malade voit disparaître complètement son goître au bout de 8 jours, mais les autres symptômes sont peu ou pas modifiés ; l'exophtalmie, la tachycardie et le métabolisme.

La deuxième malade subissant le même traitement n'est pas améliorée, et doit subir l'ablation chirurgicale de son goître.

Un peu découragé par ces résultats peu concluants, l'auteur suspend ses essais. Mais d'autres auteurs, sur ces entrefaites, publient des résultats intéressants. Aussi Azerad, entreprend-il de traiter une troisième malade par l'injection de 25 mgr. de propionate de

testostérone deux jours sur trois. La malade est améliorée. Son poids a augmenté de 2 kgs en un mois, son pouls est passé de 120 à 88 et son métabolisme de $+ 46$ à $+ 18 \frac{1}{2}$.

LOESER traite une jeune fille ayant une maladie de Basedow par des injections quotidiennes de propionate de testostérone (850 mgr. en 2 mois). Il y a amélioration des troubles nerveux ; exophtalmie et tremblement disparaissent presque complètement. Mais l'auteur ne donne pas de précisions sur l'évolution des autres symptômes.

SIMPSON a traité aussi trois malades et a obtenu des résultats favorables.

Nous-même, à la consultation du Dr Sainton, nous avons administré à une femme atteinte de Basedow deux injections par semaine de propionate de testostérone (10 mgr par semaine) pendant un mois. La malade trouve ses troubles nerveux améliorés et note une diminution de volume de son goître. Les autres symptômes n'ont pas varié. Elle est encore en cours de traitement. Nous avons entrepris la même thérapeutique chez 2 autres malades.

Les tentatives, bien qu'encourageantes, sont trop récentes pour qu'on puisse juger de leur valeur exacte.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'action produite sur la glande thyroïde par les injections répétées de propionate de testostérone, au laboratoire chez le rat et en clinique chez l'homme.

1. — Parmi les nombreux tests décrits permettant de conclure à une activité normale, accrue, ou diminuée de la glande thyroïde, les plus sûrs sont :

- en physiologie humaine : le métabolisme basal ;
- en chimie : le dosage de l'iode sanguin, bien que les dosages portant sur des quantités infimes risquent d'être entachés d'erreurs, dont l'ordre de grandeur est considérable par rapport au taux d'iode ;
- en pharmacodynamie : le test des tétards, le test de la résistance des souris à l'acétonitrile.

II. — Il n'existe pas de signe histologique unique d'activité thyroïdienne. Les tests microscopiques sont au contraire nombreux et pour conclure à une glande active, il faut trouver réunis les éléments suivants :

- des vésicules de petite taille,
- un épithélium élevé,
- des végétations intra-vésiculaires,

- des noyaux gonflés et en voie de division,
- un chondriome abondant,
- une zone de Golgi étendue,
- une colloïde peu abondante, peu concentrée et basophile.

III. — Les images chromophobes se trouvant à la périphérie de la colloïde, ne sont pas des signes certains d'hyperactivité. Elles sont dues, pensons-nous, à une rétraction de la colloïde après la fixation de l'organe.

IV. — La mise en évidence de l'iode sous forme d'iodure mercurique, in situ, dans les coupes de glandes thyroïdes, ne permet pas non plus d'apprécier le fonctionnement de l'organe.

V. — Notre expérimentation a porté sur des rats blancs pubères et impubères, castrés et non castrés, mâles et femelles. Les injections de doses répétées de propionate de testostérone ont produit des modifications de structure de la glande thyroïde non encore signalées jusqu'ici, (classiquement la thyroïde du rat réagirait peu aux excitations physiologiques et expérimentales) :

- 1) — Une excrétion précoce et rapide de la colloïde dans le milieu intérieur (sang et lymphé) ;
- 2) — Une augmentation du pouvoir mitotique des cellules thyroïdiennes, ce qui aboutit à la formation d'un grand nombre de cordons pleins ;
- 3) — Une disposition anarchique de ces cordons

pleins, un grand nombre de cellules perdant leurs connexions vasculaires ;

4) — Un important processus de dégénérescence de ces cellules.

VI. — Nous avons constaté les mêmes modifications de la structure thyroïdienne chez les rats présentant un priapisme spontané.

VII. — L'administration de propionate de testostérone en thérapeutique humaine dans la maladie de Basedow, nous a donné des résultats encourageants. Mais les essais sont encore trop récents et la méthode a été trop peu employée, pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives.

Vu : le Doyen de la Faculté,
BAUDOUIN.

Vu : le Président de thèse,
CHAMPY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris

CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- ADLER et CZAPSKI. — Iodide. *Bioch. ZS.* 65, 117, 1914.
- ALDAY REDONNET (T.). — Evaluation de la Thyroxine dans les glandes et préparations de thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, 91 ; 1924 ; p. 8-16.
- ALEXANDROV (B.). — Zytologische Untersuchungen der Schilddrüse. *A. Russes d'An. Hist. Embr.*, IX, fasc. 1, 1930.
- ANDERSSON. — Zur Kenntniss der Morphologisch nachweisbaren Lipoide in Epithelkörperchen und Schilddrüse der Menschen. *Ziegl. Beitr.*, 1924, p. 72-517.
- ARON (M.). — Erythropoïèse dans le corps thyroïde embryonnaire. *C. R. Soc. Biol.*, LXXXVIII, 1922, p. 193.
- ARON (M.). — Evolution de la thyroïde fœtale chez les mammifères. Sa concordance avec l'évolution du pancréas endocrine. *C. R. Soc. Biol.*, XCIV, 1926, p. 275.
- ARON (M.). — Indications apportées par l'étude de l'évolution thyroïdienne chez les embryons de mammifères, au point de vue du fonctionnement normal et pathologique de la thyroïde adulte. *C. R. Soc. Biol.*, XCIV, 1926, p. 278.
- ARON. — Considérations générales sur le conditionnement des caractères sexuels secondaires mâles chez les Batraciens et le mode d'action de l'hormone génitale, 1927, *Verh. d. 1^{er} intern. Kongr. f. Sexualforsch.*, T. 1.

- ARON. — Les facteurs internes de la croissance. Hormones et système nerveux. *Rev. Franç. d'Endoc.*, 1929, VII, 269.
- ARON (M.). — Action de la préhypophyse sur la thyroïde chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, CII, 1929, p. 682.
- ARON (M.). — L'hormone préhypophysaire excito-sécrétrice de la thyroïde. *Rev. F. d'Endoc.*, VIII, 1930, p. 472-520.
- ARON. — Particularités histologiques de la réaction de la thyroïde aux extraits de lobe antérieur d'hypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, CIII, p. 145.
- ARON. — Indications apportées par la méthode des injections hypophysaires sur le fonctionnement de la thyroïde et ses tests morphologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, CIII 148.
- ARON. — Evolution fonctionnelle de la thyroïde en fonction de l'âge chez les mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, CV, 581.
- ARON. — Méthode biologique de diagnostic d'hyperactivité ou d'hypoactivité de la préhypophyse chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, CV, p. 585.
- ARON. — Sur la spécificité du principe excito-sécréteur de la thyroïde dans les extraits de préhypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, CV, 974.
- ARON (M.). — Différence de sensibilité selon l'espèce, chez les mammifères, de la thyroïde à la thyro-stimuline préhypophysaire et de l'ovaire à la gonado-stimuline. *C. R. Soc. Biol.*, CX, 1932, p. 716.
- ARON. — Les tests morphologiques du fonctionnement thyroïdien. *C. R. Soc. Biol. Ass. Anatom.*, 1934, 130.
- ARON et BENOIT. — Influence de la castration sur le taux d'hormone thyroïdienne chez le Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 108, p. 784.
- ARON et BENOIT. — Sur le conditionnement hormonal

- du développement testiculaire chez les oiseaux. Rôle de la thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 116, p. 218.
- ARTUNDO et MAZZOCO. — Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur les échanges respiratoires et le glycogène chez le rat blanc. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, CV p. 713.
- AZERAD. — Thyroïde (in *Encyc. M. C.*).
- AZERAD. — L'hormone mâle et ses applications thérapeutiques. *Rev. Méd. Franç.*, fév. 1939.
- BENAZZI (M.). — La grandezza del follicolo tiroideo. *Arch. it. An. e di Embryol.*, XXIII, f. 4, 1926, p. 629.
- BENAZZI (M.). — Contributo alla istofisiologia della ghiandola tiroïde. *Arch. int. An.*, XXVII, 1929, p. 296-322.
- BENSLEY (R. H.). — Secretion antecedent in thyroïd gland. *Proceed. Am. Ass. Anat.*, 1912.
- BENSLEY (R. H.). — The thyroïd gland of the Opossum. *An. Rec.*, Vol. VIII, 1914, p. 431.
- BENSLEY (R. H.). — Secretion in the thyroïd gland. *Am. Journ. of Anat.*, XIX, 1926, p. 37-54.
- BERNARD (W.). — La thyroïde au cours de la grossesse. *Rev. Franç. d'Endoc.*, V. 1927, p. 395-452.
- BERNIER et PÉRON. — Dosage de petites quantités d'iode dans les liquides de l'organisme. *Journ. Pharm. et Chimie*, 7^e série ; 1911 ; 4 ; 151-157.
- BLANCHARD, PENAU, SIMONNET. — La Thyroïde. *Presses Univ. de France*, 1931.
- BLUM et GRUETZNER. — Thyroïde. *Zs physiol. chem.*, 91, 400, 1914.
- BOLT. — Mitochondria content of the thyroïd as an index on the activity of the gland. *S. Lab. a Clin. Med.*, IX, 1924, p. 630.
- BUDINGTON. — Thyroïd. — *Biol. Bull.*, 37 ; 188 ; 1919.
- BRÜCKNER (J.). — Sur la sécrétion thyroïdienne. *C. R. Soc. Biol.*, LXVI, 1909, p. 481.

- BUCCIANTE et MASPES (P.). — Sulla morfogenesi della ghiandola tiroïde nell' Uomo in altri Mammiferi. *Arch. Ital. An.*, XXVII, 1930, p. 419 — 65.
- BULLIARD (H.) et LEHMANN. — Production du priapisme par les agents physiques. *Bull. de la Soc. de Sexologie*, avril 1935.
- BULLIARD (H.) et HARTMANN (P.). — Production expérimentale du priapisme. *Bull. de la Soc. de Sexol.*, avril 1935.
- BULLIARD (H.) et RAVINA (A.). — Hormone mâle et glandes préputiales. *C. R. Soc., Biol.*, t. 125, p. 965, 1937.
- BULLIARD (H.) et RAVINA (A.). — Effets de la testostérone chez Cairina. *C. R. Soc. Biol.*, t. 127, p. 525, 1937.
- BULLIARD (H.) et RAVINA (A.). — Hormone sexuelle mâle et croissance. Priapisme spontané et provoqué. *Bull. de la Soc. de Sexologie*, T. V. 1 et 2, 1939.
- CAMERON. — Iodine. *Biol. Chem.*, 18, 335, 1914.
- CANNON (W. B.), BINGER (Cal.) and FITZ (R.). — Experimental hyperthyroidism. *Am. Journ. Physiol.*, 1915, T. 36, p. 363. — *Proceed. Amer. Physiol. Soc.*
- CANNON et SMITH. — 1922 — Studies on the conditions of activity in endocrine glands, IX.
- CARLSON (A. J.) and WOELFEL (A.). — 1910 — On the internal secretion of the thyroid gland. *Am. Journ. Physiol.*, 26. 32-67.
- CARRIÈRE, GINESTE, MOREL. — Action du propionate de testostérone sur la thyroïde. *Soc. Biol. de Lille*, mai 1938.
- CARRIÈRE, GINESTE, MOREL. — La glande thyroïde. *Baillière*, 1939.
- CHAMPY. — Sexualité et hormones. Doin, Paris, 1924.
- 1915-16. Quelques résultats de la méthode des cul-

tures de tissus. La glande thyroïde. *Arch. Zool. exp. et gén.* t. 55.

— 1921. *Arch. de Morphol. exp.*

CHAMPY et RADU. — 1931. Etude quantitative de l'action de la thyroxine sur la métamorphose des Amphibiens. *C. R. An. Anat.*

COLLIN. — Les hormones. Albin Michel, Paris, 1938.

DA COSTA (C.). — Les formations vésiculeuses dans les glandes endocrines. *C. R. Ass. Anat.*, 1928.

COURRIER (R.). — Réactions histologiques du corps thyroïde des animaux soumis à l'alimentation thyroïdienne. *C. R. Soc. Biol.*, XCI, 1924, p. 1274.

COURRIER (R.). — Action de l'ingestion de corps thyroïde sur le thymus, le testicule et la thyroïde. *Rev. Fse d'Endoc.*, VI, 1928, p. 12.

COURRIER (R.). — La thyroïde des animaux soumis à l'alimentation thyroïdienne. *C. R. Ass. Anat.*, 1925, p. 427.

COUTIÈRE. — Hypophyse. *Biol. Méd.*, 1929, XIX, p. 433.

COWDRY (E. W.). — The reticular material as an indicator of physiologic reversal in secretory polarity in the thyroïd cells of the guinea-pig. *Am. Journ. of Anat.*, XXX, 1922.

CRAMER (W.) et LUDFORD. — On glandular activity and cellular structure as studied in the thyroïd gland. *J. Physiol.*, Cambridge, LXI, 1926, p. 398.

CREW et WIESNER. — On the existence of a fourth hormone thyreotrope in nature of the anterior pituitary. *Brit. Med. J.*, 1930, N° 3616, p. 777.

DEFAUCAMBERGE. — Contribution à l'étude du corps thyroïde. Thèse Paris, 1899.

DUSTIN et GERARD. — Thyroïde, parathyroïde et thymus des mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, 1921, p. 876.

EVANS et SIMPSON. — Antagonism of growth and Sex

- hormones of the anterior hypophysis. *The Journ. of the Amer. Med. Ass.*, XCI, 1928, p. 1337.
- FABOZZI. — Dimostrazione isto-chimica topografica dell' jodo nella tiroide. — *Folia Med.*, Anno XVI, 1930, N° 4. — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 4, 1929, 754-755.
- FARRANT. — 1913. Hyperthyroidism : its experimental production in animal. *Brit. Med. Journ.*, 1363-1367.
- FEYEL et VARANGOT. — Recherches cytologiques sur la glande thyroïde normale et pathologique. *Ann. d'Anat. path.*, février 1938.
- FINDLAY. — Mitochondria and cell injury. *J. of Mic. Soc.* XLVII, 1927, p. 258.
- FISCHER. — Rapports entre la glande thyroïde et les organes génitaux. Vienne, 1895.
- FLORENTIN. — Etude des divers mécanismes de régénération des follicules thyroïdiens chez le Cobaye adulte et en particulier chez la femelle gestante. *Rev. Fr. d'Endoc.*, III, 1925, p. 284.
- FLORENTIN. — Fonte holocrine des cellules thyroïdiennes chez le cobaye et en particulier chez la femelle gestante. *C. R. Soc. Biol.*, XCIV, 1926, p. 73.
- FLORENTIN. — Présence de pigments dans le corps thyroïde du Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, XVIV, 1926, p. 669.
- FLORENTIN. — La structure du corps thyroïde du chat. *C. R. Soc. Biol.*, XCV, 1926, p. 1493.
- FLORENTIN. — Les manifestations histologiques de l'activité thyroïdienne chez les mammifères. *Rev. F. d'Endoc.*, VI, 1928, p. 293-300.
- FLORENTIN. — A quelle époque la glande thyroïde acquiert-elle sa structure définitive classique ? *C. R. Soc. Biol.*, CII, 1929, p. 13.
- FLORENTIN. — La régénération de l'épithélium thyroïdien. *Arch. Ann. Path.*, VI, 1929, p. 1027.
- FLORENTIN. — Persistance d'une structure embryonnaire

- dans le corps thyroïde du Hérisson adulte. *C. R. Soc. Biol.*, CV, 1930, p. 591.
- FLORENTIN. — Quelques remarques à propos de l'histogénèse de la glande thyroïde des mammifères. *Rev. Fr. d'Endoc.*, 1931, p. 13.
- FLORENTIN. — La glande thyroïde des Mammifères. G. Thomas, Nancy, 1932.
- FLORENTIN (P.) et GRUJIC (M.). — Nouvelles observations sur le mécanisme de la régénération des follicules thyroïdiens chez le Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, C, 1929, p. 1139.
- FLORENTIN (P.) et GRUJIC (M.). — Régénération expérimentale du parenchyme thyroïdien. — *C. R. Soc. Biol.*, CII, 1929, p. 849.
- FLORENTIN (P.) et GRUJIC (M.). — Recherches Caryométriques sur la glande thyroïde du Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, CV, 1930, p. 938.
- FRENCH (C.). — The thyroid gland and thyroid glandules of the Dog. *J. of Comp. Med.*, N° 1, 1901.
- GARNIER, HUGUENIN, Mme ZAGDOUN-VALENTIN. — La glande thyroïde. *Traité de Physiolog. nor. et pathol.*, par Binet, T. IV.
- GRAY et RABINOVITCH. — Effect of feeding small doses of potassium iodine of the thyroid gland. *Proc. Soc. Imp. Biol. a Med.*, XXVI, 1929, p. 468.
- GUDERNASCH. — Thyroid. *Arch. Entwickl.*, 35, 357.
- HAMMET. — Studies of the thyroid apparatus (XXIII). *Am. J. An.* XXV, 1925, p. 133-152.
- HEWER (E.). — The activity of the thyroid gland in relation of the staining réactions of the colloïd. *J. Pathol. Bact.*, XXX, 1927, p. 621-625.
- HEWITT. — Hormones of the anterior pituitary lobe. *Biochem. J.*, 1929, XXIII, p. 718.
- HOUSSAY, MAZZOCO, BIASOTTI. — Hypophyse et thyroïde.

- Action de l'extrait anté-hypophysaire sur l'iodémie.
C. R. Soc. Biol., 1932, CXI, p. 401.
- HOUSSAY, RIETTI. — Hypophyse et thyroïde. — Nouvelles expériences sur l'extrait anté-hypophysaire et résistance à l'anoxémie. *C. R. Soc. Biol.*, CXI, p. 89.
- HOUSSAY, MAZZOCO, BIASOTTI. — Hypophyse et thyroïde. — Action de l'extrait anté-hypophysaire sur l'insuffisance thy. *C. R. Soc. Biol.*, CXI.
- HUNT. — Thyroid. *J. Biol. Chem.*, 1, 33, 1905.
- HUNT et SEIDELL. — Thyroïd. *J. Am. Med. Assoc.*, 51, 1385, 1908.
- ISCOVESCO. — Action physiologique d'un lipoïde extrait de testicule. *C. R. Soc. Biol.*, 1913, t. 75, p. 445.
- ISHIMARU. — Uber den Golgi apparat in den Schilddrüsenzellen. *Fol. An. Jap.*, Bd IV, p. 13.
- JOYET, LAVERGNE. — Action de fortes doses d'hormone mâle (prop. de testostérone) sur la cellule vivante. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, T. CXXX, p. 1166.
- JUSTUS (J.). — 1902 — Uber den physiologische Jodgehalt der Zelle. *Virchow Arch.*, 170, 501-517.
- LACASSAGNE et RAYNAUD. — Effets sur la Souris d'injections longtemps répétées de propionate de testostérone. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXX, N° 8, pp. 689-693. 1939.
- LAGUESSE. — La vésicule close est une formation caractéristique des glandes endocrines en général. *Biblio. anat.*, 1911.
- LAMY (R.). — Test électrique de l'Angle d'Impédance. Thèse, Paris, 1935.
- LANGENDORFF. — Uber der Funktion und Bau der Schilddrüse. Berlin, *Klin. Woch.*, 1889.
- LENHART. — Thyroid. *J. Exp. Med.*, 22, 739, 1915.
- LUCIEN (H.), PARISOT (J.) et RICHARD. — Traité d'endocrinologie : La Thyroïde, Doin, 1925.

- LANGENDORFF. — Idées anciennes et nouvelles sur la glande thyroïde. *Biol. Centralblatt.*, 1889, T. IX.
- LAUNOIS (L.). — Thyroïde, parathyroïde, Thymus. Paris, Baillière, 1914.
- LAURET. — Thèse méd. Paris, 1936.
- LOEB et MICHAUD. — Iodide. *Bioch.*, Zs 3, 1907.
- LUDFORD (R.). — The mechanism of secretion in the thyroid gland. *Proc. Roy. Soc.*, London, Ser. B, Vol. CIV, 1928.
- LUDFORD et GRAMER. — The mechanism of secretion in the thyroid gland. *Proc. Roy. Soc.*, London, S. BCIV, 1928.
- LUNDBERG (E.). — Etudes sur le rapport entre les sécrétions internes de la glande thyroïde et celles des glandes sexuelles. *Arc. Med. Scand.*, LXV, 1927, p. 499-520.
- MARINE et ROGOFF. — Iodine absorption. *J. Pharm.*, 8, 439, 1916.
- MARINE et ROGOFF. — Iodine absorption. *J. Pharm.*, 8, 439, 1916.
- MARINE et ROGOFF. — Thyroid gland. *J. Pharm. Exp. Therm.*, 9, 1, 1910.
- MAWAS. — Sur la structure du protoplasma des cellules épithéliales du corps thyroïde de quelques mammifères. *Bull. Anat.*, T. XXI, 1911, p. 256-262.
- MOORE et PRICE. — Some effects of testosterone and testosterone propionate in the Rat. *Anat. Record.*, 1938, T. 71, p. 59.
- OKKELS. — Stades initiaux de la sécrétion thyroïdienne. Les granulations oxydasiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, T. 116, p. 251.
- PTASZEK. — Influence des hormones sexuelles (testiculaires) sur le métabolisme basal chez les animaux. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. 99, p. 929.

- RIDDLE. — Studies on thyroïde. *Endoc.*, XI, 1927, p. 161.
- RIDDLE, BATES, DYKSHORN. — Thyroid hypertrophy as a reponse to the gonad stimulating hormone of the pituitary. *Proc. of Soc. for exper. Biol. and Med.*, 1933, 30, 794.
- RODHE et STOCKHOLM. — Thyroid. *J. Biol. Chem.*, 37, N° 2, 1919.
- SCHOCKAERT. — A propos de l'action stimulante des extraits préhypophysaires sur la thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, CV, 1930, p. 223.
- SCHOCKAERT. — Effets des émulsions et des extraits de préhypophyses de bœuf sur le poids du thymus, des testicules et des thyroïdes chez le Canard imputère. *Arch. Int. Pharm.*, 1931.
- SOLLMANN. — Thyroid. (*In Manuel of pharmacology*).
- STIEGLITZ. — 1924. The Histologic détection of iodids. *Journ. of Pharm. exp. Therap.*, 22, p. 89-98.
- TATUM (A. L.). — A study of the distribution of iodine between cells and colloid in the thyroid gland. I. Methods and résultats of study of beef, sheep and pig thyroid gland. *Jour. Biol. chem.*, 1920, 42, p. 47-53.
- TURCHINI. — Appareil de Golgi et polarité glandulaire. Déterminisme de la position de cet appareil. *Bull. Hist. Appl.*, IV, 1927, p. 10-14.
- VELDEN. — Iodide. *Bioch.*, Zs. 9, 1908.
- WAGSCHAL (L.). — L'appareil réticulaire de Golgi et sa position dans le cas de l'hyperactivité thyroïdienne expérimentalement provoquée. *C. R. Soc. Biol.*, CVII, 1931, p. 1015.
- WATRIN et FLORENTIN. — Action comparée de la thyroxine et de l'insuline sur les glandes endocrines. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 100, 111.
- WATRIN et FLORENTIN. — Thyroïde et tractus génital. *C. R. Soc. hist.*, CVII, 1931, p. 51.

- WEN-CHAO-MA. — The Mitochondria and colloïd in the thyroid gland of the adult albino Rat. *The Am. J. Anat.*, XXXV, 1925, p. 199.
- WILLIAMSON et PEARSE. — The pathological classification of goitre. *J. of Path. and Bact.*, 1925, 28, p. 361-387.
- WILLIAMSON, PEARSE et CUNNINGTON. — The two products thyroid activity. *J. Path. Bact.*, XXXI, 1928, p. 255.
- WILSON (G.). — The nature of so-called microcapillaries in the thyroid gland and other secreting epithalia. *An 'Ree.*, XLII, 1929, p. 243-265.
-

